

Structures of some novel bioactive natural products and a new method for the determination of the absolute configurations of organic compounds

著者	Ohtani Ikuko, Otani Ikuko
内容記述	Thesis--University of Tsukuba, D.Sc.(A), no. 870, 1991. 3. 25
発行年	1991
URL	http://hdl.handle.net/2241/5004

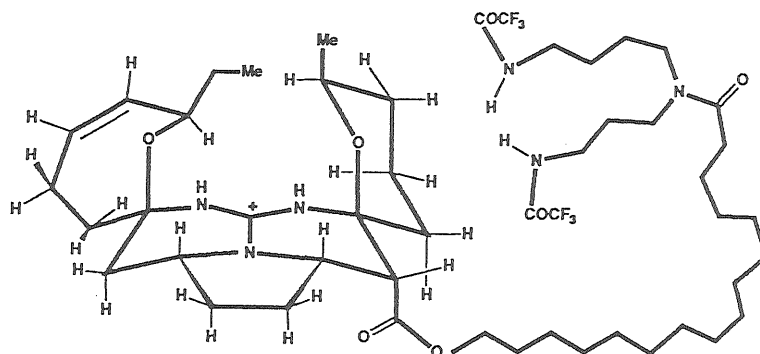
氏 名(本 籍)	大 谷 郁 子 (兵 庫 県)				
学 位 の 種 類	理 学 博 士				
学 位 記 番 号	博 甲 第 870 号				
学位授与年月日	平 成 3 年 3 月 25 日				
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 1 項該当				
審 査 研 究 科	化 学 研 究 科				
学 位 論 文 題 目	Structures of Some Novel Bioactive Natural Products and a New Method for the Determination of the Absolute Configurations of Organic Compounds (強い生理活性を有する天然物の構造決定と有機化合物の絶対配置の新決定法)				
主 査	筑波大学教授	理学博士	柿 澤	寛	
副 査	筑波大学教授	理学博士	安 藤	亘	
副 査	筑波大学教授	理学博士	原 田	馨	
副 査	筑波大学教授	工学博士	古 川	尚	道
副 査	筑波大学教授	工学博士	細 見	彰	

論 文 の 要 旨

ある種の海洋生物は陸上生物の代謝産物とは全く異なる特異な構造を持った物質を生産し、また菌類からは高等植物とは異なる特殊の活性を有する化合物が多数見いだされている。これらの物質はその生理活性とともに化学的な観点からおおくの化学者から注目されている。著者は、カリブ海産のスポンジ *Ptilocausis spiculifer* 及び紅海産スポンジ *Hermimyscale sp* から発見されたヒト肉腫ウイルス等にたいして強い抗ウイルス性を示す新規アルカロイド ptilomycalin A および植物病原菌が生産する強力な抗菌生物質 caryoynenencin の化学構造を明らかにするとともに、軟体サンゴの制癌成分の構造決定の過程で 2 級アルコール類の絶対配置の新しい決定法を開発し多数の天然有機化合物の絶対配置を決定している。

第一章では ptilomycalin A の構造決定について述べている。この物質は強力な抗腫瘍性、抗ウイルス性及び抗菌性などを示し注目されていたが、特殊な化学的性質と全く新規な物質であるためその化学構造は未決定のままであった。またこの物質の NMR スペクトルは著しくブロードなシグナルを与えるため、構造研究は主としてトリフルオロアセチル誘導体に通じて行われている。この誘導体の ^1H -NMR スペクトルは δ 1.25 に巨大な幅広いシグナルを示し、その化学シフト値より飽和 CH_2 からなる長い鎖の存在が推定されたが、通常の脂肪酸に見られる末端のメチル基に相当するシグナルは存在しなかった。また、 δ 1～2 付近のシグナルの重なり及び 3.3 付近の複雑なカップリングパターンのため解析が非常に困難であった。このため、HOHAHA によって水素原子のつながりを導き、さらに

HMBC, COLOC 等の手法によって部分構造の連結を検討した結果末端に置換基を持つパルミトイルスベルミジンの存在が明らかになった。このことは、ナトリウムメトキシドの作用により ω -ヒドロキシパルミトイルスベルミジンが生成することから確認された。残りの部分の構造については、ここに交換可能な水素原子が2個存在すること及び ^{13}C -NMR トリフルオロアセタート陰イオンのシグナルの観測されると、さらにこの部分に3個の窒素原子が存在することなどからグアニジニウムイオンの存在が推定された。このこと、クロロホルム溶液をメタンスルホン酸ナトリウム水溶液と振盪するとカウンターアニオンの交換が起こることから確認され、さらに重水素交換にともなうシフト実験からこのグアニジン基は5環性の環構造に組み込まれていることが明らかになり、2個のスピロ環をもつ全構造が判明した。



第二章にはカーネーションの病原菌が生産する強力な抗菌性物質 caryoynencin の単離と構造研究の結果が記載されている。カーネーションに萎凋病をひきおこす病原菌 *Pseudomonas caryophylli* の培養液はある種の菌に対して強い抗菌性を示したので、この抗菌性を指標にして3種の抗菌性物質 caryoynencin A,B,C を単離した。Caryoynencin 類は溶液中では比較的安定であるが、溶媒を除去すると直ちに重合して不活性のポリマーになってしまうので、種々の単離法を検討し、HP-20に吸着させたのち凍結乾燥後溶媒で溶出させるという方法により単離に成功している。この抗菌性物質のUVスペクトルがジェントトラインの共役系の存在を示し、接触水素化により6-ヒドロキシステアリン酸が生じることなどから末端に共役トリインをもつ鎖状のオキシ酸構造であることが明らかになった。

第三章ではキラルな2級アルコール基を有する有機化合物の絶対配置の新しい決定法開発について述べている。この方法は2級アルコールを(+)及び(-)のMTPエステルに誘導し両ジアステレオマー間の全プロトンの化学シフトの差の符号からそれらの水素の配向を決定する新しい方法である。この方法を天然物に適用し、絶対配置が梓外決定されていなかったセンブラノライド、サナダオール、シホレノールなどのテルペン類の絶対配置の決定を行い、この方法が自己点検機能をもつ信頼性の高いものであることを示した。

審 査 の 要 旨

海洋生物は陸棲生物とは著しく構造の異なる有機化合物を生産する。プテイロマイカリンは紅海などに棲息するスポンジから発見された抗菌性物質で強い抗腫瘍性・抗ビールス性などを示すがその化学構造は未解明のままであった。これはこの物質が特殊な化学的性質を持ち、また結晶化しないためX線解析などにより構造解析ができなかったためである。著者は核磁気共鳴などのスペクトル手法と化学反応などを駆使して、この物質が2個のスピロ環を含む五環性の骨格の中にグアニジン基を含む部分と長いメチレン鎖でこれに結合したスぺミジンのあるユニークな構造を持っていることを明らかにした。またこの構造決定にともない関連する多数の海洋天然物の物質の構造が解明された。著者はまた植物病原菌が生産する抗菌性物質の構造決定を行う他に2級アルコール基を有する有機化合物の絶対配置を決定する新しい方法を開発している。機器分析法の発達により複雑な有機化合物の構造決定も可能になってきたが、生合成経路、活性相関、全合成などの研究を進める上で重要な絶対配置の決定については、X線解析や励起子キラリティ法などが適用できない場合はきわめて困難である。著者の開発した方法は自己点検機能を有する信頼性の高い方法であり、現在広く利用されている。これらの研究は天然物化学の進歩に貢献するものと高く評価される。

よって、著者は理学博士の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。